

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-342676

(43)Date of publication of application : 12.12.2000

(51)Int.Cl.

A61L 27/00
B05D 1/18
C01F 11/18
C08J 7/06

(21)Application number : 11-156811

(71)Applicant :

NOF CORP
AKASHI MITSURU

(22)Date of filing : 03.06.1999

(72)Inventor :

AKASHI MITSURU
TAGUCHI TETSUSHI
KISHIDA AKIO
HAYASHI AKIO

(54) CALCIUM CARBONATE COMPOSITE, AND PRODUCTION AND USE THEREOF

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To quickly produce a large quantity of a calcium carbonate composite by successively dipping a base body in a first aqueous solution containing calcium ions and substantially containing no carbonate ion and a second aqueous solution containing carbonate ion and substantially containing no calcium ion.

SOLUTION: The method for producing this calcium carbonate composite comprises the process of successively dipping a base body in a first aqueous solution containing calcium ion and substantially containing no carbonate ion and a second aqueous solution containing carbonate and substantially containing no calcium ion. The base body used herein is not particularly limited if it is insoluble to the first and second aqueous solutions, and organic high molecular polymers, various metals, various ceramics, for example, are given. The organic polymers can be more preferably given from the use. Examples of the organic polymer include polyurethane, polyethylene, polypropylene, polyester, nylon, polycarbonate and the like.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C): 1998,2003 Japan Patent Office

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Japanese Publication for Unexamined Patent
Application No. 342676/2000 (*Tokukai* 2000-342676)

A. Relevance of the Above-identified Document

This document has relevance to all claims of the present application.

B. Translation of the Relevant Passages of the Document

See the attached English Abstract.



THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-342676

(P2000-342676A)

(43) 公開日 平成12年12月12日 (2000. 12. 12)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マ-ト*(参考)
A 6 1 L 27/00		A 6 1 L 27/00	F 4 C 0 8 1
B 0 5 D 1/18		B 0 5 D 1/18	4 D 0 7 5
C 0 1 F 11/18		C 0 1 F 11/18	A 4 F 0 0 6
C 0 8 J 7/06	C E X	C 0 8 J 7/06	C E X Z 4 G 0 7 6

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平11-156811

(22) 出願日 平成11年6月3日 (1999. 6. 3)

(71) 出願人 000004341

日本油脂株式会社

東京都渋谷区恵比寿四丁目20番3号

(71) 出願人 000244143

明石 満

鹿児島県鹿児島市皇徳寺台2丁目14-6

(72) 発明者 明石 満

鹿児島県鹿児島市皇徳寺台2-14-6

(72) 発明者 田口 哲志

鹿児島県鹿児島市下福元町5697-4

(72) 発明者 岸田 晶夫

鹿児島県鹿児島市皇徳寺台3-8-2

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 炭酸カルシウム複合体、製造方法および用途

(57) 【要約】

【課題】 基体に炭酸カルシウムを形成させてなる炭酸カルシウム複合体、製造方法および用途を提供する。

【解決手段】 基体を (イ) のカルシウムイオン溶液に浸漬した後さらに (ロ) 炭酸イオン溶液に浸漬することによる炭酸カルシウム複合体の製造方法。その製造方法による炭酸カルシウム複合体。この複合体は生体適合性があり、医療用の用途に適する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】カルシウムイオンを含み実質的に炭酸イオンを含まない第1の水溶液と、炭酸イオンを含み実質的にカルシウムイオンを含まない第2の水溶液とに、基体を順次に浸漬させる工程からなる炭酸カルシウム複合体の製造方法。

【請求項2】請求項1記載の製造方法により得られた炭酸カルシウム複合体。

【請求項3】基体が親水性架橋高分子重合体である請求項2記載の炭酸カルシウム複合体。

【請求項4】親水性架橋高分子重合体が架橋ポリビニルアルコールのハイドロゲルである請求項3記載の炭酸カルシウム複合体。

【請求項5】請求項3または4に記載の炭酸カルシウム複合体からなる生体適合性材料。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、基体の少なくとも表面に炭酸カルシウムを生成させる炭酸カルシウム複合体の製造方法、その製造方法により生成される炭酸カルシウム複合体およびその生体適合性材料としての用途に関する。

【0002】

【従来の技術】生体組織の中には骨、歯等の無機固体物質を主要構成層とするものがあり、これらが損傷した場合の組織の修復にはセラミックスが最も適している。これはセラミックスの中には生きている骨と自然に結合するものがあることからわかる。たとえば、主に歯周充填剤としてBioglass (Nippon Electric Glass Co. Ltd., Otsu, Siga, Japan, 商品名、成分： $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{SiO}_2-\text{P}_2\text{O}_5$)や、主に骨充填剤として焼結ヒドロキシアパタイト($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$)、人工すい体や腸骨スぺーサーなどとしてアパタイトとウォラストナイト($\text{CaO}-\text{SiO}_2$)を含む結晶化ガラスCerabone A-W (Nippon Electric Glass Co. Ltd., Otsu, Siga, Japan, 商品名)などが一般に知られている。しかしながら例えば、ヒドロキシアパタイト、カーボネートアパタイトに関して、骨と結合する性質はその組成だけでなく構造によっても変化することも知られており、骨のアパタイトに近い組成や構造を造りだすことが重要な研究テーマとなっている。

【0003】生体親和性セラミックスである前記ガラスやヒドロキシアパタイトや炭酸カルシウムを、金属のように強度の大きな材料の表面に作成し、大きな荷重下でも使用可能な生体親和性材料を得るための試みが行われてきた。また、有機ポリマー材料表面に同様なコーティングを行い、生体親和性に優れた有機ポリマー材料を得るための研究も行われてきた。それまで炭酸カルシウ

ムは、生体組織との親和性が高いことは知られていたが、応用例は少なかった。これは炭酸カルシウムが柔軟性やねじれなどに対する耐久性に乏しく、軟組織における使用が困難であるためである。

【0004】また一方、鼻や耳などの軟骨組織を損傷した際の軟骨状の補強材や、骨折時の骨状の補強材あるいは生体内で手術時の固定具等で留置可能な材料でさらに組織の再生等に好影響を与える素材が求められてきた。ヒドロキシアパタイト、カーボネートアパタイトと同様に、炭酸カルシウムにおいても、前記のように生体組織と親和性があるが、単独での使用が難しく、成形体が可能な炭酸カルシウム複合体が求められている。炭酸カルシウムの複合体として、例えばガラス基板上のキトサンのフィルムに炭酸カルシウム飽和溶液から薄膜結晶を析出させることが示されている(1999年高分子年会)。しかしこれらは炭酸カルシウムの飽和水溶液を用いており、各種の結晶が存在するなどの問題がある。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明の第1の目的は、基体と炭酸カルシウムからなる複合体を製造する方法を提供することにある。本発明の第2の目的は、前記の製造方法により製造される有機高分子重合体-炭酸カルシウム複合体を提供することにある。本発明の第3の目的は、前記基体が有機高分子重合体である有機高分子重合体-炭酸カルシウム複合体を用いてなる生体適合性材料を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記問題点に鑑み鋭意検討した結果、ハイドロゲル等の有機高分子重合体をカルシウムイオン水溶液と炭酸イオン水溶液あるいは炭酸水素イオン水溶液に浸漬すると有機高分子重合体の表面若しくは内部に炭酸カルシウムが形成することを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は次の(1)～(5)である。

(1)カルシウムイオンを含み実質的に炭酸イオンを含まない第1の水溶液と、炭酸イオンを含み実質的にカルシウムイオンを含まない第2の水溶液とに、基体を順次に浸漬させる工程からなる基体-炭酸カルシウム複合体の製造方法。

【0007】(2)前記の基体-炭酸カルシウム複合体の製造方法により得られた炭酸カルシウム複合体。

【0008】(3)基体が親水性架橋高分子重合体である前記の基体-炭酸カルシウム複合体。

【0009】(4)親水性架橋高分子重合体が架橋ポリビニルアルコールのハイドロゲルである前記の基体-炭酸カルシウム複合体。

【0010】(5)前記の基体-炭酸カルシウム複合体からなる生体適合性材料。

【0011】

【発明の実施の形態】本発明で用いる基体とは、前記の

カルシウムイオンを含みかつ実質的に炭酸イオンを含まない第1の水溶液と、炭酸イオンを含み、かつ実質的にカルシウムイオンを含まない第2の水溶液とに対して、不溶性であれば、特に限定されないが、例えば、有機高分子重合体、各種金属、各種セラミックス等が挙げられる。より好ましくは、その用途等から有機高分子重合体が挙げられる。前記の有機高分子重合体としては、例えば、ポリウレタン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエステル、ナイロン、ポリカーボネート、テフロン、シリコン系エラストマー等が挙げられる。これらの有機高分子重合体は、単独重合体でも共重合体でもよく、その形状としては、例えば、板状、フィルム状、膜状、筒状等の形状、あるいはメッシュ状等の繊維状のものが好ましく挙げられる。より好ましくは、有機高分子重合体水溶液でゲルをつくる親水性の架橋高分子重合体が挙げられる。

【0012】特に原料のハイドロゲル等の有機高分子重合体としては、緩衝液中等のカルシウムイオンや炭酸イオンなどが溶解する溶液に膨潤するなど親和性があるものが好ましく、例えば、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリ-γ-グルタミン酸、コラーゲン等の合成または天然有機ポリマーおよびその共重合体を主要な構成成分とした材料を好ましく挙げることができる。さらには、グリコシルエチルメタクリレート(GEMA)の共重合体、そのGEMA共重合体の部分硫酸化物、ヒアルロン酸等のムコ多糖、フィブロネクチン等を主要な構成成分とした材料を好ましく挙げることができる。好ましくは、ハイドロゲルを形成する一部架橋した親水性の樹脂である。具体的には、例えば、架橋ポリビニルアルコール、ポリアクリルアミド、ポリエチレングラフ、コラーゲン等が挙げられる。架橋ポリビニルアルコールとしては、ポリビニルアルコールを一部グルタルアルデヒド等の2官能のアルデヒドで架橋したものが好ましい。

【0013】また、前記基体としての各種金属としては、ステンレススチール、チタン、プラチナ、タンタル、コバルト、クロム、モリブデンまたは、これらの金属の合金類、チタニアゲル等のゾル-ゲル反応生成物等が挙げられる。またさらに、基体のセラミックスとしては、例えば、アルミナ系やシリカ系、酸化ジルコニウム系等のものが挙げられる。

【0014】本発明の基体と炭酸カルシウムの複合体は、基体特に有機高分子重合体の表面もしくは内部に炭酸カルシウムを形成してなる複合体を意味する。ここで、有機高分子重合体の表面に炭酸カルシウムを形成してなるとは、例えば平面状や繊維状の固体の非水膨潤性高分子重合体の表面に炭酸カルシウムが付着形成されるものを意味する。また、有機高分子重合体の表面もしくは内部に炭酸カルシウムを形成してなるとは、例えば架橋された高分子重合体の水で膨潤した表面部分とさらに

水で膨潤した空隙部分の高分子重合体の内部に炭酸カルシウムが付着形成されるものも含んで意味する。

【0015】炭酸カルシウム複合体の製造方法は、次のようにして容易に製造することができる。即ち、基体としての有機高分子重合体を(イ)カルシウムイオン水溶液に浸漬し、(ロ)炭酸イオン水溶液に浸漬することによって基体に前記の炭酸カルシウムを容易に製造することができる。基体としての有機高分子重合体を浸漬する(イ)のカルシウムイオン水溶液としては、例えば、具体的には、塩化カルシウム、酢酸カルシウム等の水溶液が挙げられる。またその後さらに、基体としての有機高分子重合体を浸漬する(ロ)の炭酸イオン水溶液としては、例えば、具体的には、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸アンモニウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素アンモニウム等の水溶液が挙げられる。

(イ)カルシウムイオン水溶液に浸漬して置く時間としては、例えば、具体的には、10分間～7日間、好ましくは、30分間～3日間、さらに好ましくは1時間～24時間が挙げられる。また、基体としての有機高分子重合体を浸漬する(ロ)炭酸イオン水溶液に浸漬して置く時間としては、例えば、具体的には、10分間～7日間、好ましくは、30分間～3日間、さらに好ましくは1時間～24時間が挙げられる。またさらに、基体としての有機高分子重合体を浸漬する(イ)カルシウムイオン水溶液および(ロ)炭酸イオン水溶液に浸漬する場合の温度としては、例えば、具体的には、0℃～90℃、好ましくは、4℃～80℃が挙げられる。

【0016】溶液のイオン濃度としては、(イ)のカルシウムイオン水溶液および(ロ)の炭酸イオン水溶液のイオン濃度としては、例えば、具体的には、0.01～10モル/リットル、好ましくは、0.1～1モル/リットルが挙げられる。また使用する溶液のpHとしては前記のようにトリス緩衝溶液を用いる場合、6～9のpHが好ましい。より好ましくは、pHが7.4のトリス緩衝溶液である。

【0017】溶液の使用に際しては、(イ)のカルシウムイオン水溶液および(ロ)の炭酸イオン水溶液への浸漬回数は必要とする炭酸カルシウムの量に応じて決められるが、少量であれば1サイクルで炭酸カルシウム複合体を製造することができる。好ましくは2～20回のサイクル、さらに好ましくは、5～15回のサイクルを行って炭酸カルシウム複合体を製造することが望ましい。

【0018】一般に医療用に用いられる有機高分子重合体の成形体を用いて、その有機高分子重合体の表面あるいは繊維状の表面に前記のように炭酸カルシウムを製造してもよいし、あるいは有機高分子重合体のハイドロゲルを構成する親水性の架橋高分子重合体からなる材料を基体として用いて、その表面および内部へ炭酸カルシウムを形成させてもよい。一般に医療用の柔軟性を有する

有機高分子重合体の成形体を用いた場合は、その表面に炭酸カルシウムを形成させると、例えば、炭酸カルシウムの生体適合性により生体内で肉組織との密着性もよく、軟骨状の形状維持と生体適合性を有する構成となることが考えられ、用途が拡大するものと推定される。さらになお、炭酸カルシウムの用途としては、炭酸カルシウムの結晶（焼結体）の加工は微細加工が困難であるので、ハイドロゲルを目的の形状に作成しておき、そのゲルに炭酸カルシウムを形成させ、複合体を600℃程度

10 の高温で焼結させて、有機高分子重合体部分を除けば微細加工も容易にできると考えられる。

【0019】

【発明の効果】本発明の炭酸カルシウム複合体の製造方法は、従来の方法に比較して容易にカルシウムイオン水溶液と炭酸イオン水溶液に基体を浸漬するだけで速く多量に製造することができる。また、その操作を繰り返すことによりより一層炭酸カルシウムの製造速度を速めるものである。本発明の製造方法により製造される有機高分子重合体-炭酸カルシウム複合体は、有機高分子重合体の強度や形状保持の效果にさらに表面の炭酸カルシウムによる生体適合性が付与できる材料である。本発明の有機高分子重合体-炭酸カルシウム複合体で、有機高分子重合体としてハイドロゲルを使用した場合は、炭酸カルシウムがハイドロゲルの表面および内部に形成することができる。そのため前記の複合体は弾力性があり、骨置換材料としての用途展開の可能性が広がる材料である。本発明の有機高分子重合体-炭酸カルシウム複合体は、有機高分子重合体の材料表面に生体組織親和性の高い炭酸カルシウムを容易に形成することが可能で、柔軟性やねじれなどの耐久性に優れた有機ポリマー材料表面に薄膜状に炭酸カルシウムが密着形成されているため、結果的に生体親和性に優れた表面をもった柔軟な生体適合性材料を得ることができる。このため医療用材料、生体内の骨の代替え材料等に用いる可能性が増大する。

【0020】

【実施例】次に本発明を実施例に基づいて説明する。

1. ハイドロゲルの膨潤度の測定；

条件：25℃で、架橋高分子重合体を各水溶液に所定時間浸漬して架橋ゲルを形成させ、表面に残存する水分を拭き除いて重量を測定した。計算式は次のとおり。

ハイドロゲルの膨潤度 $\{=SR1(\%) \} = \{ (W-W_0) / W_0 \} \times 100$

ただし、 W_0 は処理前の試料重量、 W は含水させた後の試料重量を示す。

2. 炭酸カルシウムの形成量の測定；

条件：架橋重合体のゲルを（イ）および（ロ）の各水溶液に所定時間浸漬して架橋ゲルの表面および内部に炭酸カルシウムを形成させ、表面に残存する水分を拭き除いて重量を測定した。計算式は次のとおり。

$CaCO_3$ 形成量 $= [PVA-CaCO_3 \text{ (乾燥重量)}]$

$- [PVA \text{ (反応前、乾燥重量)}] = [PVA-CaCO_3 \text{ (乾燥重量)}] - [PVA \text{ (湿潤重量)} / (1+SR_2)]$

ここで SR_2 は前記のゲルの膨潤度の割合で、 $SR_2 = (SR_1 / 100)$ を示す。

【0021】合成例1：PVAゲルの調製

平均重合度2,000、ケン化度99.5%のポリビニルアルコール（和光純薬製）の10重量%水溶液に、所定濃度のグルタルアルデヒド（半井化学製、架橋剤濃度を0.2~3モル%で変化させた。）、1N-HCl（和光純薬製）を添加し、2日間放置して厚さ1mmのゲルを得た。このゲルを3日間水中で膨潤した結果、膨潤度5.6、9.8、15.6および36.0のものであった。このゲルを洗浄した後、円形（直径1cm）に打ち抜き以下の実施例の試料として使用した。

【0022】実施例1：PVAハイドロゲルの交互浸漬約100mgのポリビニルアルコール（PVA）ゲル（架橋剤濃度を0.2~3モル%で変化させ、膨潤度5~36のもの）のディスク状ゲルを、37℃で200mM $CaCl_2$ / Tris-HCl (pH7.4) 水溶液10mlに2時間浸漬し、その後ゲル表面の水分をキムワイプで拭き取り、200mM Na_2CO_3 水溶液10mlに2時間浸漬した。この操作後凍結乾燥したゲルの重量の測定を行った。なお、必要によって1~15サイクル浸漬を交互に繰り返した。含水状態のPVA架橋ゲル基材- $CaCO_3$ の複合体を観察すると、サイクル数を増加させると徐々に白くなっていく状態が認められた。5サイクル反応を行うと、ゲルの収縮がわずかに認められた。

30 【0023】なお、図1に本発明の実施例の塩化カルシウム溶液、炭酸ナトリウム溶液を用いてPVAゲルを浸漬する際の概略図を示した。図2には（イ）の塩化カルシウム溶液および（ロ）の炭酸ナトリウム溶液に浸漬したサイクルと炭酸カルシウムの生成の写真を示した。図3に例として膨潤度9.8のPVAゲルの、1回交互浸漬、5回交互浸漬10回交互浸漬および15回交互浸漬で反応をしたときの各々のゲルの切断面の顕微鏡写真（倍率×約13倍）を示した。含水状態におけるPVA- $CaCO_3$ 複合体のゲルの断面を観察すると、サイクルが増加するに従いゲルの極表面に $CaCO_3$ の白色結晶が認められ、5、10、15サイクルとサイクル数を多くするとゲル表面から内部へ結晶形成が進んでいる様子が認められた。

40 【0024】なお、図4に膨潤度5.6、9.8、15.6および36.0におけるゲルの1~6サイクル（イ）と（ロ）のイオン溶液に浸漬したときの $CaCO_3$ の形成量の図を示した。膨潤度5~36のPVAゲルを用いサイクル反応数毎の $CaCO_3$ の形成量を測定した。 $CaCO_3$ の形成量は前記の式に示すようにゲルの膨潤度からゲルの乾燥重量を算出し、凍結乾燥した後の

PVA-CaCO₃複合体からゲルの乾燥重量を差し引いたものをCaCO₃形成量とした。

【0025】以上の結果から、図4で示されるようにCaCO₃の形成量は、たとえば、反応時間24時間、温度37℃、6サイクルにおいては本発明の方法（交互浸漬法）では約50mgの値となった。この値は従来の生体模倣反応のリン酸カルシウム生成の場合の0.08mgに比べて、約600倍のCaCO₃の量が形成されたことがわかる。

【図面の簡単な説明】

【図1】 図1は、本発明の実施例の塩化カルシウム溶*

*液、炭酸ナトリウム溶液を用いてPVAゲルを浸漬する際の概略図である。

【図2】 図2は、PVAゲルに炭酸カルシウムを形成させた時の写真を示した。

【図3】 図3は、膨潤度15.6におけるゲルの1～15サイクル（イ）と（ロ）のイオン溶液に浸漬したときの炭酸カルシウムの形成されたゲル断面の写真を示した。

【図4】 図4は、膨潤度5.6～36.0のPVAゲルを用いてサイクル毎の炭酸カルシウムの形成量と膨潤度の関係を示した図である。

【図1】

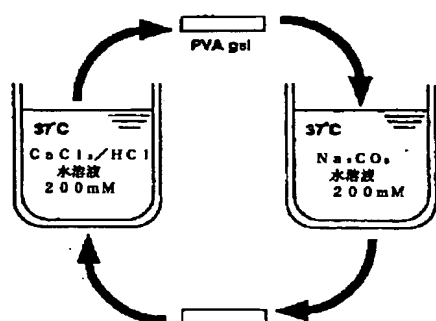


図1 PVAのゲルを用いた実施例の概略図

【図2】

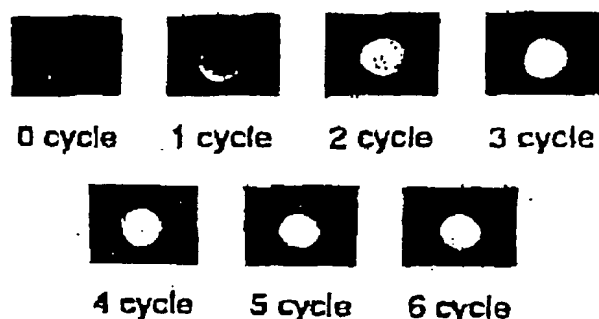


図2

【図3】

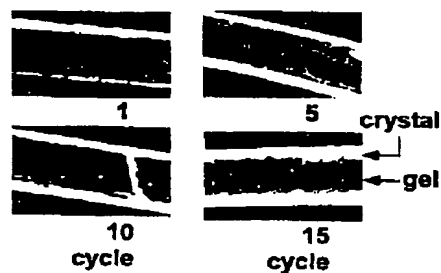


図3

【図4】

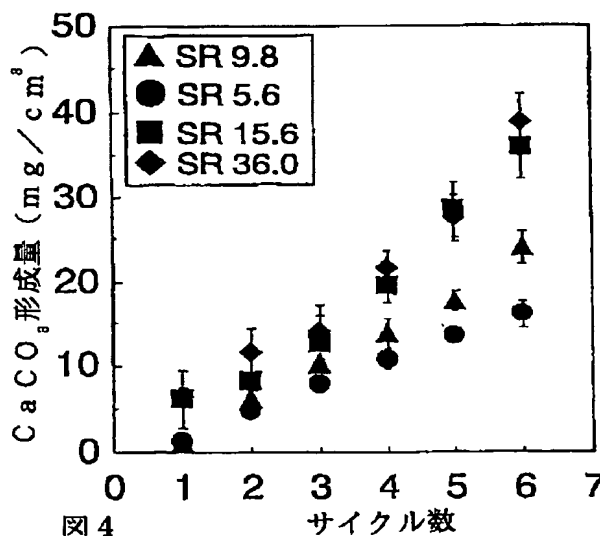


図4

(6)

特開2000-342676

フロントページの続き

(72)発明者 林 昭男

千葉県柏市根戸421-3

Fターム(参考) 4C081 AB03 CA021 CA051 CA081
CA101 CA131 CA161 CA181
CA201 CA211 CA231 CA241
CA271 CB051 CC04 CC05
CD011 CD081 CD121 CD171
CE11 CF112 CF121 CF131
CF151 CF21 CG02 CG04
CG05 CG06 CG07 DA02 DA03
DA05 DA06 DA12 DC03 DC14
EA04 EA06
4D075 AB01 AE01 DB31 DC30 EA06
EB01
4F006 AA01 AA12 AA18 AA19 AA22
AA35 AA36 AA37 AA38 AA42
AB73 BA00 CA09 DA00
4G076 AA16 AA24 AA26 BA22 BA43
BE03 CA10 DA30